

Medicina personalitzada, de precisió o P4: Que és tot això?

Personalized Medicine, Precision Medicine or P4: what about that?

Àlvar Agustí

*Instituto del Tòrax. Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona.
CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES)*

La Medicina Personalitzada (MP) està de moda. Tant és així que, a petició del president Barack Obama, el Congrés nord-americà acaba d'aprovar una llei per impulsar la recerca sobre l'anomenada "medicina de precisió" (un sinònim de MP), per suposat dotada amb una partida pressupostària bilionària (en dòlars americans)¹. Es oportú, doncs, preguntar-se que és el que té d'especial la MP si, des de fa més de 2.000 anys la relació entre un metge i un malalt, faltaria més, ha estat sempre "personalitzada"!

Per altra banda, la MP té una sèrie d'implicacions biològiques, mèdiques, farmacèutiques, socials, legals i ètiques gens menors². En aquest Editorial faig un breu repàs de totes aquestes qüestions. Recomano al lector interessat en ampliar aquests coneixements la lectura d'un article sobre el tema recentment publicat, en el que basaré molts dels meus comentaris aquí².

La pràctica mèdica tradicional ha estat fins ara (i, de moment, continua estant) bàsicament "reactiva", doncs majoritàriament tracta de curar o pal·liar las malalties humanes, un cop aquestes ja han aparegut; poques vegades abans de que ho facin, encara que és vera que hi ha alguns exemples de "medicina profilàctica" (tractament de la hipertensió arterial i/o de la hipercolesterolèmia per reduir el risc cardiovascular). La clonació del genoma humà al 2001³, el desenvolupament posterior de sistemes analítics d'alta eficiència ("high throughput") que permeten l'anàlisi de milers de molècules a la vegada⁴ i l'aparició d'eines informàtiques cada vegada més potents i ràpides⁵ està impulsant una nova forma de medicina anomenada Medicina P4⁶. Aquest terme, proposat per Galas i Hood a l'Institut de Biologia de Sistemes de Seattle (Washington, EEUU), pretén descriure una nova forma de medicina (medicina P4, un altre sinònim de MP o medicina de precisió) basada en la **P**ersonalització, **P**redictió, **P**revenció i **P**articipació del malalt o individu que, en definitiva, és un malalt en potència⁶. Aquest enfocament pot suposar un canvi radical a la pràctica mèdica del futur (poder no tant llunyà)⁷ perquè, a diferència de la medicina tradicional que reacciona en front de l'aparició d'una malaltia, la medicina P4 pretén ser *predictiva* i centrada en la preservació de la salut (no en la malaltia) a través de: (1) la seva capacitat de predir el risc *individual* (és a dir, basada en l'estudi del genoma de cada persona³ de patir una malaltia (o respondre a un tractament); (2) intervenir profilàcticament com a conseqüència d'aquesta predicció; i, (3) requerir la participació activa del pacient/persona en el procés

de presa de decisions i compliment de les intervencions acordades⁶. No podem deixar d'esmentar que l'actual "medicina personalitzada" troba en seu antecedent immediat en la "medicina predictiva", concepte formulat el 1980 pel Prof. Jean Dausset, Premi Nobel de Medicina i acadèmic d'honor de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, en base als seus treballs precursors sobre el sistema HLA.

La medicina P4 aborda la complexitat biològica de les malalties humanes a partir de tres premisses fonamentals (**Figura 1**): (1) la relació entre el *genoma* (és a dir, la constitució genètica de cada individu³ i el *exposoma* (és a dir, el conjunt de elements ambientals que poden influir sobre el genoma⁸; (2) el paper modulador de *xarxes biològiques* (DNA, RNA, proteïnes, metabòlits, cèl·lules, òrgans) que faciliten o restringeixen les reaccions moleculars^{9,10}; i, (3) la *integració multinivell* (molècules, cèl·lules, òrgans, cos, ambient) d'aquesta informació biològica a través d'eines *bioinformàtiques*². Pot semblar que això de la medicina P4 és ciència ficció, però ja existeixen alguns exemples pràctics que demostren la seva viabilitat¹¹.

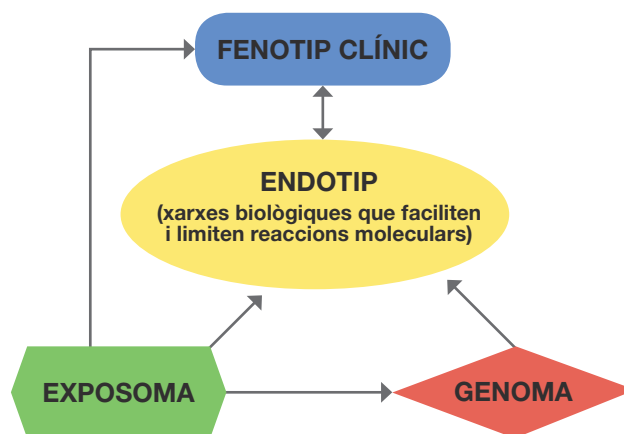
Els beneficis teòrics d'aquesta medicina P4 (o MP o Medicina de Precisió) són múltiples i importants⁶, incloent: (1) la possibilitat d'adquirir de forma continua i processar ràpidament bilions de dades biològiques de potencial rellevància clínica en cada individu de la societat ("big data")²; (2) fer això de forma longitudinal a cada persona, el que pot permetre la detecció precoç d'una malaltia i la monitorització de l'eficàcia terapèutica en cada malalt¹¹; (3) la possibilitat de crear una nova classificació de les malalties humanes que substitueixi l'eficàcia, basada en l'anomenat "*Paradigma oslerià*" (en reconeixement a Sir William Osler, uns dels pares de la medicina actual)¹². Aquesta classificació osleriana (la que hem estudiat tots a la facultat) està basada en els símptomes de la malaltia i el principal òrgan afectat. Pel el contrari, la nova classificació "post-genòmica" estaria basada en les alteracions genètiques, epigenètiques i biològiques que sovint comparteixen malalties que, ara per ara, són considerades malalties diferents i que, en realitat, constitueixen manifestacions clíniques diferents de la mateixa alteració molecular (**Figura 1**)¹³; i, (4) facilitar el desenvolupament de nous fàrmacs basats en el coneixement d'aquestes xarxes moleculars multinivell i la realització d'assaigs clínics *in silico* (en l'ordinador). Tot això ha de permetre la identificació de noves dianes terapèutiques i escurçar el temps i eñ cost necessaris pel el desenvolupament de noves alternatives terapèutiques¹⁴.

Aquests beneficis teòrics tenen un cost potencialment important, però. Hi ha aspectes ètics, legals i socials (*"Ethical, Legal and Social Issues"* o *ELSI*) molt rellevants¹⁵. Per donar només un exemple, si realment la MP pot predir el risc de patir una malaltia determinada en un individu jove (encara sa) en els propers 20 anys, qui té (o hauria de que tenir) "dret legal" a saber? la parella? l'empresa on treballa? La companyia d'assegurances? L'administració?². Per altra banda, l'estructura i organització dels sistemes de salut, així com la formació i educació dels seus professionals (metges, infermeres, tècnics, fisioterapeutes, altres), haurà de que canviar per adaptar-se a aquestes noves circumstàncies². Igualment, el paradigma de recerca mèdica tradicional (l'assaig clínic), basat en estudiar *grups* de malalts relativament homogenis, hauria de canviar si volem estudiar *un únic* malalt (o individu, malalt potencial). En aquest context, les aliances (*"partnership"*) entre l'acadèmia i la indústria es faran imprescindibles². Finalment, aquest enfocament ofereix grans oportunitats a la indústria farmacèutica per desenvolupar fàrmacs més eficients i segurs però, al mateix temps, redueix el "tamany del mercat" potencial d'aquests fàrmacs². Tots aquests i altres aspectes han d'ésser que ser considerats en detall i resolts d'una manera o d'un altre².

En conclusió, la MP (o medicina de precisió o medicina P4) està a la cantonada⁷. El seu gran valor afegit és la *capacitat de predicció* (i per tant, d'intervenció precoç) de les malalties (o de la resposta terapèutica) en un *individu* concret (no en un *grup* d'individus com és ara el cas dels resultats dels

assaigs clínics tradicionals, resultats en els que basem tota la actual *medicina basada en la evidència*)¹⁶. Cal tindre en compte, però, que caldran canvis legislatius, socials, ètics, organitzatius i industrials importants. En els darrers 100 anys, la medicina ha avançat molt més que en els 2.000 anys previs. Basta pensar en el canvi que va suposar la introducció de la anestèsia, asèpsia, antibiòtics, ... TAC, RNM, ecografia, etc. La clonació del genoma humà al 2011¹³ i l'espectacular desenvolupament tecnològic i informàtic dels darrers anys permeten, faciliten i estimulen una autèntica revolució mèdica. Estem vivint temps apassionants. No se'ls perdin!

Figura 1: Esquema representatiu de les interaccions entre ambient (exposoma) i genètica (genoma) a través de diverses xarxes biològiques multinivell (endotip) que, finalment, determinen la presentació clínica (fenotip) de les malalties. Modificat de la referència¹⁷.



Bibliografia

- Collins FS, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine. *New England Journal of Medicine* 2015 Jan 30.
- Agusti A, Anto JM, Auffray C, Barbe F, Barreiro E, Dorca J, et al. Personalized Respiratory Medicine: Exploring the Horizon, Addressing the Issues. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Feb 15;191(4):391-401.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001 Feb 16;291(5507):1304-51.
- Georgiou G, Ippolito GC, Beausang J, Busse CE, Wardemann H, Quake SR. The promise and challenge of high-throughput sequencing of the antibody repertoire. *Nat Biotechnol* 2014 Feb;32(2):158-68.
- Cases M, Furlong LI, Albanell J, Altman RB, Bellazzi R, Boyer S, et al. Improving data and knowledge management to better integrate health care and research. *J Intern Med* 2013 Oct;274(4):321-8.
- Galas DJ, Hood L. Systems biology and emerging technologies will catalyze the transition from reactive medicine to predictive, personalized, preventive and participatory (P4) medicine. *IBC* 2009;1(6):1-4.
- Sobradillo P, Pozo F, Agusti A. P4 Medicine: the Future Around the Corner. *Arch Bronconeumol* 2011 Jan;47(1):35-40.
- Vrijheid M. The exposome: a new paradigm to study the impact of environment on health. *Thorax* 2014 Jun 6;69(9):876-8.
- Kohl P, Crampin EJ, Quinn TA, Noble D. Systems biology: an approach. *Clin Pharmacol Ther* 2010 Jul;88(1):25-33.
- Diez D, Agusti A, Wheelock OE. Network Analysis in the Investigation of Chronic Respiratory Diseases: from Basics to Application. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 Sep 25;190(9):981-8.
- Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HY, Chen R, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012 Mar 16;148(6):1293-307.
- Vanfleteren LEGW, Kocks JWH, Stone IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax* 2014 Jan 1;69(1):72-9.
- Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol* 2007;3:124.
- Butcher EC, Berg EL, Kunkel EJ. Systems biology in drug discovery. *Nat Biotechnol* 2004 Oct;22(10):1253-9.
- Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003 Apr 24;422(6934):835-47.
- Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992 Nov 4;268(17):2420-5.
- Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in COPD pharmacological treatment: the GOLD (r)evolution and endotype-driven therapy. *Lancet*. In press 2015.